

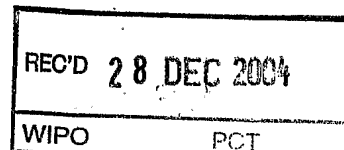


PCT/EP200 4 / 0 1 3 3 5 4

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 18,00  
Gebührenfrei  
gem. § 14, TP 1. Abs. 3  
Geb. Ges. 1957 idgF.

Aktenzeichen **A 2051/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & CO KG  
in A-4021 Linz, St.-Peter-Straße 25  
(Oberösterreich),**

am **19. Dezember 2003** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder  
enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-  
Aminoalkoholen",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

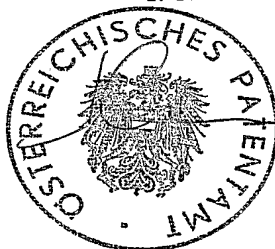
**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Österreichisches Patentamt

Wien, am 27. September 2004

Der Präsident:

i. A.

**HRNCIR**  
Fachoberinspektor



(51) Int. Cl. :

## AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)	Patentinhaber:  <b>DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH &amp; Co KG</b>
(54)	Titel der Anmeldung: <b>Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen</b>
(61)	Zusatz zu Patent Nr.
(66)	Umwandlung von <i>GM</i> /
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /
(30)	Priorität(en):
(72)	Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

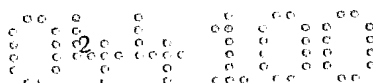
Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen ausgehend von gegebenenfalls N-geschützten Homoallylaminen.

Chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäure und Aminoalkohole finden beispielsweise als chirales Hilfsmittel, chirale Liganden, Precursor für beta-Lactame, beta-Peptide oder als Ausgangsmaterial für die Herstellung von verschiedensten natürlich vorkommenden biologisch aktiven Substanzen, als chirale Synthesebausteine oder als Intermediate in der Herstellung von Pharmazeutika Verwendung.

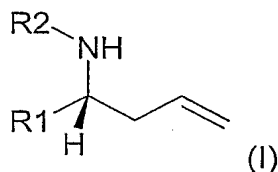
Herstellverfahren für chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkohole sind bereits eine Vielzahl aus der Literatur bekannt.

Eine mögliche Variante ist beispielsweise in WO 01/42173 beschrieben. Gemäß WO 01/42173 werden zuerst ein Phenylglycinamid mit u.a. einem Aldehyd, wie etwa Isobutyraldehyd umgesetzt und anschließend in die korrespondierende Schiff-Base überführt. Diese Schiff-Base wird sodann durch Reaktion mit einer allylischen, organometallischen Verbindung zu der entsprechenden Allylverbindung reagiert, die durch oxidative Methoden, wie etwa durch Ozonolyse, anschließender oxidativer Behandlung und abschließender Hydrogenolyse in die gewünschte beta-Aminosäure überführt wird. Die beta-Aminosäuren werden dabei nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Menge von lediglich etwa 30% erhalten. Um zum entsprechenden beta-Aminoalkohol zu gelangen, erfolgt gemäß WO 01/42173 wiederum zuerst die Ozonolyse der Allylverbindung, mit anschließender reduktiver Aufarbeitung, beispielsweise mittels  $\text{NaBH}_4$ , sowie Schutzgruppenabspaltung durch Hydrogenolyse. Dabei wird der entsprechende Aminoalkohol nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Ausbeute von etwa 47% erhalten. Angaben betreffend der Enantiomerenreinheit dieser Verbindungen werden nicht gemacht.



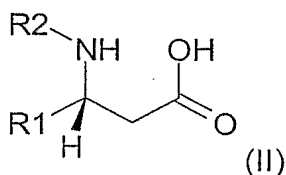
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein verbessertes Verfahren zu finden, das von einfacher zugänglichen Allylprodukten ausgeht und das zu den gewünschten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen in deutlich höheren Ausbeuten führt.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Allylamin der Formel

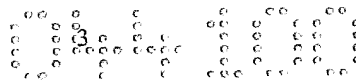


in der R1 einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> Cycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Arylrest oder einen C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclusrest bedeutet, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylester, O-geschützte Hydroxy- oder Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und R2 H oder eine N-Schutzgruppe ist, entweder

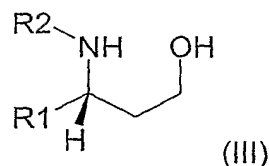
a) durch Ozonolyse in einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch bei einer Temperatur von 0 bis 30°C und anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels 1 bis 10 Äquivalenten eines Oxidationsmittel aus der Gruppe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tert-Butylhydroperoxid oder Sauerstoff bei einer Temperatur von 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels in die entsprechende beta-Aminosäure der Formel



in der R1 und R2 wie oben definiert sind, überführt wird oder



b) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder Gemischen davon bei einer Temperatur von -40 bis 0°C und anschließender reduktiver Aufarbeitung in den entsprechenden beta-Aminoalkohol der Formel



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben definiert sind, überführt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden beta-Aminosäuren oder beta-Aminoalkohole ausgehend von Allylverbindungen der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeutet R<sub>1</sub> einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Arylrest oder einen C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclusrest.

Unter C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest sind dabei lineare oder verzweigte Alkylreste, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Hexyl, u.s.w. zu verstehen.

Bevorzugt sind C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste.

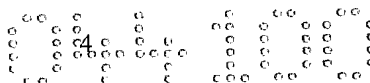
C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylreste sind cyclische Alkylreste, wie etwa Cyclopropyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl, u.s.w. Bevorzugt sind C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylreste.

Geeignete C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Arylreste sind aromatische Ringe und Ringsysteme mit 5 bis 20 C-Atomen, wie etwa Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Fluorenyl, u.s.w.

Bevorzugte Arylreste sind C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylreste.

Unter C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclusresten sind cyclische Reste mit 4 bis 20 C-Atomen, die zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N enthalten, wie etwa Pyrrol, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Indolyl, u.s.w.

Bevorzugt sind dabei C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocyclen mit ein bis zwei Heteroatomen aus der Gruppe O, S oder N.



Die Reste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein. Geeignete Substituenten sind dabei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen.

Bevorzugte Substituenten sind C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Phenyl, Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylester, sowie durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- und Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppen.

Besonders bevorzugt bedeutet R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylester oder durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- oder Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppe substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest.

R<sub>2</sub> kann in der Formel (I) H oder eine N-Schutzgruppe bedeuten.

Als N-Schutzgruppen eignen sich alle gängigen N-Schutzgruppen, wie etwa Acetyl, Formyl, Chloroacetyl, Trichloroacetyl, Phenylacetyl, Picolinoyl, Benzoyl, Carbamate wie z.B. Methyl, Ethyl, 9-Fluorenylmethyl, 2,2,2-Trichloroethyl, oder sonstige Schutzgruppen für Amine wie z.B. in Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts Protective Groups In Organic Synthesis; Third Edition, Wiley Interscience beschrieben.

Sind beta-Aminosäuren der Formel (II) die gewünschten Endprodukte, so wird die Verbindung der Formel (I) durch Ozonolyse und anschließender oxidativer Aufarbeitung in die entsprechende beta-Aminosäure überführt. (Variante a)

Dazu wird die Verbindung der Formel (I) zuerst in einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 10:1 bis 50:1 aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von 0 bis 30°C thermostatisiert.

Als Carbonsäuren werden dabei bevorzugt Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.

Nach beendeter Ozonolyse wird das peroxidhaltige Reaktionsgemisch auf 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt auf 50 bis 70°C erwärmt und mit 1 bis 10 Äquivalenten, bevorzugt 4 bis 8 Äquivalenten, eines Oxidationsmittels aus der Gruppe  $H_2O_2$ , tert-Butylhydroperoxid oder Sauerstoff versetzt. Bevorzugt wird  $H_2O_2$  in Form einer 30 bis 70%igen Lösung eingesetzt.

Nach beendeter Peroxidzerstörung wird das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert und die gewünschte beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt. Im Falle eines Schwefelsäure/Wassergemisches wird nach beendeter Reaktion mit Lauge (z.B. NaOH) der pH-Wert so eingestellt, dass der isoelektrische Punkt der jeweiligen Aminosäure erreicht wird. Dabei fällt die Aminosäure aus und wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die gewünschten beta-Aminosäuren werden dabei in Ausbeuten von bis zu 99% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta-Aminosäuren entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

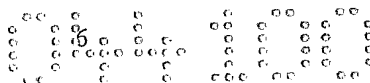
Sind die beta-Aminoalkohole der Formel (III) die gewünschten Endprodukte, so wird die Verbindung der Formel (I) durch Ozonolyse und anschließender reduktiver Aufarbeitung in dieselben überführt.

Dazu wird die Verbindung der Formel (I) zuerst in einem  $C_1$ - $C_6$ -Alkohol oder in Butylacetat oder Ethylacetat oder Gemischen davon aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von -40 bis 0°C, bevorzugt auf -30 bis -10°C thermostatisiert.

Als Alkohol werden dabei bevorzugt Methanol oder Butanol eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.





Nach beendeter Ozonolyse erfolgt die reduktive Aufarbeitung. Als Reduktionsmittel können dabei  $\text{NaBH}_4$ , (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.

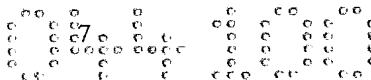
Dabei wird die Reaktionslösung in eine alkoholische Lösung, welche das Reduktionsmittel enthält, zugegeben. Als Alkohol für die alkoholische Natriumborhydridlösung wird bevorzugt der Alkohol eingesetzt, der auch als Lösungsmittel für die Ozonolyse verwendet wird.

Die Menge an Reduktionsmittel beträgt dabei 1 bis 4 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I). Bevorzugt werden 1 bis 2 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt.

Anschließend wird die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C, bevorzugt auf 20 bis 30°C erwärmt und mit 1-2 Äquivalenten Wasser, bezogen auf das Reduktionsmittel versetzt, um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.

Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch übliche Extraktionsmittel, wie etwa Dichlormethan, Ethylacetat, Butylacetat, MTBE ein- bis 5mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und abschließend vom Extraktionsmittel befreit. Gegebenenfalls können die beta-Aminoalkohole noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt werden.

Die gewünschten beta-Aminoalkohole werden dabei in Ausbeuten von bis zu 93% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta-Aminoalkohole entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).



## Beispiel 1-7:

### Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen Aminoalkoholen

0,04 mol ungeschütztes Allylamin wurden in 200 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde in ein Doppelmantelgefäß chargiert und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nachdem ein konstanter Ozon/Sauerstoffstrom von  $20 \text{ g/Nm}^3$  eingestellt wurde, wurde mit der Ozonolyse begonnen. Nach beendeter Ozonolyse wurde die Reaktionslösung in eine eisgekühlte methanolische Natriumborhydridlösung (0,09 mol, 100 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit 10 ml Wasser versetzt, um überschüssiges Natriumborhydrid zu zersetzen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und danach das Lösungsmittel abdestilliert. Gegebenenfalls wurde das erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

#### Beispiel 1:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-phenyl-1-buten

Produkt: (*R*)-3-Amino-3-phenyl-1-propanol wurde in 93 % Ausbeute und einen 99 % Enantiomerenüberschuss erhalten

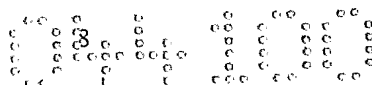
Weisse Kristalle ; mp  $73 - 74^{\circ}\text{C}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.86 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.76 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.10 (t, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.21 – 7.35 (m, 5H, Ar-H)

#### Beispiel 2:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-3-Amino-3-(4-pyridyl)-1-propanol



Ausbeute (nach Säulenchromatographie): 69 %

Enantiomerenüberschuss 40 %

Gelbes Öl;  $[\alpha]_D = 33.24$  ( $c = 1.02$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.18 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 4.00 – 4.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 5.13 (m, 1H, -CH(NHAc)-), 7.26 – 8.50 (m, 4H, Pyr-H), 8.61 (br s, 1H, -NHAc) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 20.8 (Ac-CH<sub>3</sub>), 22.9 (Ac-CH<sub>3</sub>), 34.5 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 48.5 (-CH(NHAc)-), 60.9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc), 123.9 (Pyr-C), 134.5 (Pyr-C), 138.0 (Pyr-C), 148.4 (Pyr-C), 148.5 (Pyr-C), 170.2 (Ac-CO), 170.9 (Ac-CO) ppm.

### Beispiel 3

Ausgangsverbindung: (R)-4-Amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

Produkt: (R)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-1-propanol

Ausbeute: 83 %

Enantiomerenüberschuss 87 %:

Weißer Kristalle; mp 141 - 142 °C;  $[\alpha]_D = 22.61$  ( $c = 1.99$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.84 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.17 (br s, 3H, -OH, -NH<sub>2</sub>), 3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.10 (t, 1H, -CH(NH<sub>2</sub>)-), 6.91 – 7.29 (m, 4H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 40.2 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 54.8 (-CHNH<sub>2</sub>), 60.7 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 112.8 – 113.2 (Ar-C Pos. 4), 113.8 – 114.2 (Ar-C Pos. 6), 121.7 (Ar-C Pos. 3), 129.8 (Ar-C Pos. 2), 148.6 (Ar-C Pos. 1), 161.4 – 164.7 (Ar-C Pos. 5) ppm.

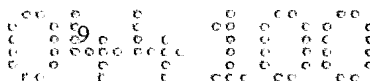
### Beispiel 4:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R,±)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Ausbeute: 84 %

Weißer Feststoff; mp 87 - 88 °C;  $[\alpha]_D = 100.54$  ( $c = 1.85$  g / ml, chloroform);



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.16 (d, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{Ac-CH}_3$ ), 3.76 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 4.01 (br s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 4.95 – 5.18 (ddd, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.07 (m, 1H,  $-\text{NHAc}$ ), 7.20 – 7.32 (m, 5H,  $\text{Ar-H}$ ) ppm;  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) □ 23.0 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 23.1 ( $\text{Ac-CH}_3$ ), 45.2 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 51.0 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 63.9 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 126.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 127.4 ( $\text{Ar-C}$ ), 128.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 141.5 ( $\text{Ar-C}$ ), 171.0 ( $\text{Ac-CO}$ ) ppm.

#### Beispiel 5:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R,R)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Reduktion der Peroxidlösung wurde mit (R)-Alpine borane® , und mit L-Selectride® durchgeführt in Analogie zur Reduktion mit Natriumborhydrid.

Ausbeute nach Umkristallisation (aus Acetonitril) 76 %.

L-Selectride®: Diastereomerenverhältnis 1 : 3.

(R)-Alpine borane®: Diastereomerenverhältnis 1:2.

Farbloses Öl;  $[\alpha]_D = 53.88$  ( $c = 2.06$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.07 (m, 3H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.43 – 1.71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.89 (s, 3H,  $\text{Ac-CH}_3$ ), 3.51 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 4.32 and 4.49 (2 s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 4.94 (m,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.20 – 7.37 (m, 5H,  $\text{Ar-H}$ ), 8.21 – 8.30 (2 d, 1H,  $-\text{NHAc}$ ) ppm.

#### Beispiel 6:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

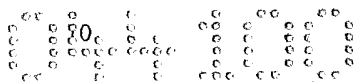
Produkt: (R)-N-Acetyl-3-Amino-4-methyl-1-pentanol

Ausbeute: 93 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weisse Kristalle; mp 67 °C;  $[\alpha]_D = 11.29$  ( $c = 1.86$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (dd, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.71 – 1.87 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{Ac-CH}_3$ ), 3.57 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.83 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 3.96 (br s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.04 (d, 1H,  $\text{CH-NHAc}$ ) ppm;



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 18.9 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.7 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.4 ( $\text{Ac}-\text{CH}_3$ ), 32.3 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 51.9 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 59.2 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 172.0 ( $\text{Ac}-\text{CO}$ ) ppm.

#### Beispiel 7:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-butan-2-one

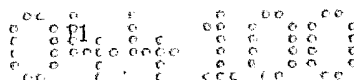
Ausbeute: 76 %

Enantiomerenüberschuss: 97 %:

Weißer Kristalle ; mp 77 - 78 °C;  $[\alpha]_D = 50.94$  ( $c = 2.12$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95 (d, 3H,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{Ac}-\text{CH}_3$ ), 2.77 – 3.07 (ddd, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 5.37 (dd, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.04 (d, 1H,  $-\text{NHAc}$ ), 7.20 – 7.32 (m, 5H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 23.2 ( $\text{Ac}-\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 48.6 ( $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 49.6 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 126.4 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 141.1 (Ar-C), 169.6 ( $\text{Ac}-\text{CO}$ ), 207.3 ( $-\text{COCH}_3$ ) ppm.



### Beispiel 8-11:

#### Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen beta-Aminosäuren

0.02 mol Acetyl-geschütztes Allylamin wurde in 200 ml Essigsäure (technische Qualität) aufgenommen. Die Reaktionslösung wurde auf 18°C thermostatisiert. Es wurde mit einem Ozon/Sauerstoffstrom mit einer Ozonkonzentration von 20 g / Nm<sup>3</sup>/h ozonisiert. Nachdem die Ozonolyse beendet war, wurde das Reaktionsgemisch auf 60°C erhitzt und mit 6 Äquivalenten Wasserstoffperoxid (50%, technische Qualität) versetzt. Nach 2-3 Stunden war die Reaktion beendet. Das Essigsäure/Wassergemisch wurde abdestilliert. Das Produkt wurde, falls notwendig, durch Umkristallisation aus Acetonitril oder Säulengromatographisch gereinigt.

#### Beispiel 8:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-phenyl-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl- $\beta$ -phenyl- $\beta$ -alanine

Ausbeute: 97 %

Enantiomerenüberschuss: 99 %,

Weißer Kristalle; mp 198 °C;  $[\alpha]_D = 84.30$  ( $c = 1.5$  g / ml, ethanol);

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.68 (m, 2H, ), 5.21 (m, 1H, ), 7.21 – 7.33 (m, 5H, ), 8.38 (d, 1H, ), 12.26 (br s, 1H, ) ppm;

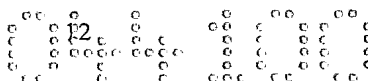
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 23.0 (Ac-CH<sub>3</sub>), 41.3 (-CH<sub>2</sub>-COOH), 49.8 (-CH(NHAc)-), 126.8 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 143.0 (Ar-C), 168.6 (-COOH), 172.1 (Ac-CO) ppm.

#### Beispiel 9:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-pyridyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 96 %



Enantiomerenüberschuss: 40 %

Hellgelbe Kristalle; mp 82 - 83 °C;  $[\alpha]_D = 8.24$  ( $c = 2.55$  g / ml, water);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.89 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.36 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.00 – 5.15 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.30 – 8.55 (m, 4H, Pyr- $H$ ), 8.93 (m, 1H,  $-\text{NHAc}$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 24.3 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 50.3 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 124.6 (Pyr-C), 135.5 (Pyr-C), 148.8 (Pyr-C), 149.8 (Pyr-C), 169.6 (Ac-CO), 176.4 ( $-\text{COOH}$ ) ppm.

#### Beispiel 10:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 99 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weiß Kristalle; mp 33 °C;  $[\alpha]_D = 69.60$  ( $c = 2.27$  g / ml, methanol);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.85 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.67 (d, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.22 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.01 – 7.39 (m, 5H, Ar- $H$ ), 8.40 (d, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 23.4 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 41.6 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 50.0 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 114.0 (Ar-C), 114.4 (Ar-C), 123.4 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 146.5 (Ar-C), 161.4-164.6 (Ar-C), 169.3 (Ac-CO), 172.4 ( $-\text{COOH}$ ) ppm.

#### Beispiel 11:

Ausgangsverbindung: (*R*)-*N*-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl-3-amino-4-methyl-pentanoic acid

Ausbeute nach Säulenchromatographie: 58 %

Enantiomerenüberschuss 98 %

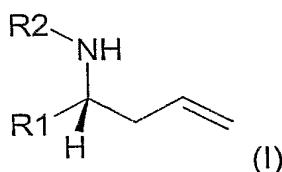
Gelbe Kristalle; mp 84 - 85 °C;  $[\alpha]_D = -29.03$  ( $c = 2.17$  g / ml, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (s, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.00 (m, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.05 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 6.74 (br s, 1H,  $-\text{NHAc}$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18.9 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.0 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 40.2 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 51.9 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 171.3 (Ac-CO), 175.7 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) ppm.

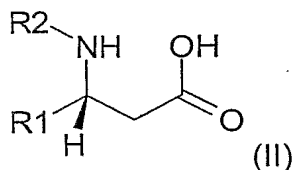
# Patentansprüche:

1. Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Allylamin der Formel



in der R1 einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Arylrest oder einen C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclusrest bedeutet, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylester, O-geschützte Hydroxy- oder Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und R2 H oder eine N-Schutzgruppe ist, entweder

- a) durch Ozonolyse in einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure oder in einem Wassers/Schwefelsäuregemisch bei einer Temperatur von 0 bis 30°C und anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels 1 bis 10 Äquivalenten eines Oxidationsmittel aus der Gruppe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tert-Butylhydroperoxid oder Sauerstoff bei einer Temperatur von 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels in die entsprechende beta-Aminosäure der Formel

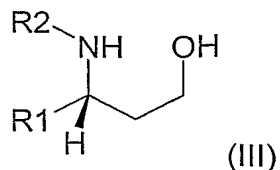


in der R1 und R2 wie oben definiert sind, überführt wird oder

- b) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder in Gemischen davon, bei einer Temperatur von



–40 bis 0°C und anschließender reduktiver Aufarbeitung in den entsprechenden beta-Aminoalkohol der Formel



in der R1 und R2 wie oben definiert sind überführt wird.

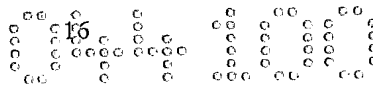
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) als Lösungsmittel für die Ozonolyse Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) nach beendeter Ozonolyse das peroxidhaltige Reaktionsgemisch auf 50 bis 70°C erwärmt wird und mit 4 bis 8 Äquivalenten an H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) nach beendeter Peroxidzerstörung das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert wird und die beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante b) als Lösungsmittel für die Ozonolyse Methanol oder Butanol eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante b) als Reduktionsmittel NaBH<sub>4</sub>, (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante b) 1 bis 4 mol an Reduktionsmittel pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt werden.

A 4x4 grid of circles. The top-left circle contains the number 15. The other circles are empty.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante b) nach beendeter reduktiver Aufarbeitung die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C erwärmt wird und 1 bis 2 Äquivalente an Wasser bezogen auf das Reduktionsmittel zugesetzt werden um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante b) die Isolierung des beta-Aminoalkohols durch Extraktion erfolgt, wobei der beta-Aminoalkohol gegebenenfalls noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.

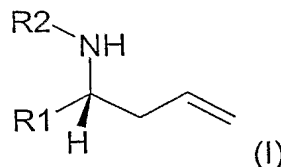
O.Z.1267  
15.12.2003

*Lindinger*  
DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG



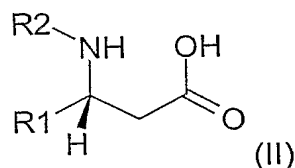
## Zusammenfassung

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren und beta-Aminoalkoholen, bei welchem ein Allylamin der Formel



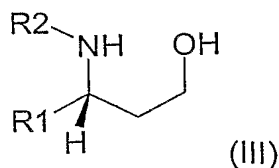
in der R1 einen gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Arylrest oder einen C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclusrest bedeutet, und R2 H oder eine N-Schutzgruppe ist, entweder

a) durch Ozonolyse in einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure oder in einem Wassers/Schwefelsäuregemisch bei einer Temperatur von 0 bis 30°C und anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung bei einer Temperatur von 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels in die entsprechende beta-Aminosäure der Formel



überführt wird, oder

b) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder in Gemischen davon, bei einer Temperatur von -40 bis 0°C und anschließender reduktiver Aufarbeitung in den entsprechenden beta-Aminoalkohol der Formel



überführt wird.

